

(19)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

**0 026 848**  
**A1**

(12)

# EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 80105275.4

(22) Anmeldetag: 04.09.80

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>: **C 07 C 91/30**, C 07 C 93/26,  
C 07 C 101/18, C 07 C 103/50,  
C 07 C 117/00, C 07 C 121/43,  
C 07 C 125/065, C 07 C 127/15,  
C 07 C 143/833, C 07 C 147/02,  
C 07 C 149/24

(30) Priorität: 14.09.79 CH 8347/79  
18.07.80 CH 5547/80

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung: 15.04.81  
Patentblatt 81/15

(84) Benannte Vertragsstaaten: AT BE CH DE FR GB IT LI LU  
NL SE

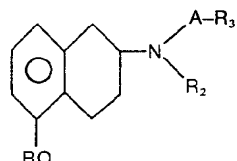
(71) Anmelder: **SANDOZ AG**, Lichtstrasse 35, CH-4002 Basel  
(CH)

(72) Erfinder: **Seiler, Max Peter, Dr.**, Clarastrasse 21,  
**CH-4058 Basel (CH)**  
Erfinder: **Stoll, André, Dr.**, Rheinparkstrasse 3,  
**CH-4127 Birsfelden (CH)**

(54) **Tetralinderivate, ihre Herstellung und Heilmittel, welche diese Verbindungen enthalten.**

(57) Neue 2-Amino-5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthaline, welche am N-Atom der Aminogruppe zwei Alkylgruppen enthalten, wovon eine unsubstituiert ist und die andere mindestens eine funktionelle Gruppe trägt, sowie deren physiologisch hydrolysierbare Ester und die Säureadditionssalze dieser Verbindungen.

Besonders Verbindungen der Formel I



worin R für Wasserstoff oder eine R<sub>1</sub>CO-Gruppe

R<sub>1</sub>CO für den unter physiologischen Bedingungen durch Hydrolyse abspaltbaren Acylrest einer Säure

R<sub>2</sub> für Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen

A für Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen

R<sub>3</sub> für Halogen, eine freie oder veresterte OH-Gruppe, SH, N<sub>3</sub>, CN, COR<sub>4</sub>, NH-X-R<sub>5</sub>, Y-Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, Y-Phenylalkyl mit 7 bis 10 C-Atomen, Y-Phenyl oder Alkenyl oder Alkynyl mit 2 bis 4 C-Atomen,

R<sub>4</sub> für Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen oder N  $\begin{matrix} R_6 \\ R_7 \end{matrix}$

R<sub>5</sub> für Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, gegebenenfalls durch Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen, Fluor, Chlor oder Brom mono- oder disubstituiertes Phenyl, NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> oder, falls X CO bedeutet, zusätzlich auch für Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen

R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen

X für CO oder SO<sub>2</sub> und

Y für O, S, SO oder SO<sub>2</sub>

stehen sowie ihre Säureadditionssalze.

Diese Verbindungen können als Prolaktinsekretionshemmer, bei der Behandlung von Herz-Kreislauferkrankungen oder bei Parkinsonismus verwendet werden.

EP 0 026 848 A1

SANDOZ AG, BASEL

Case 100-5252

Tetralinderivate, ihre Herstellung und Heilmittel, welche diese  
Verbindungen enthalten.

Die Erfindung betrifft neue Tetralinderivate, ihre Herstellung und pharmazeutische Präparate, welche diese Verbindungen enthalten.

Die deutsche Offenlegungsschrift Nr. 2 333 847 betrifft eine sehr breite Klasse von Tetrahydronaphtholen, welche als Weichmacher von Wasser, als Korrosionsinhibitoren in Schmierstoffen, als ZNS-dämpfende Mittel, als Mittel zur Behandlung von Herzmuskelflimmern und von Herzarrhythmie bei Warmblütern, sowie zur Senkung des Blutdrucks und als Desinfektionsmittel verwendet werden können. Diese Tetrahydronaphthole können eine grosse Anzahl Substituenten sowohl in den aromatischen als in den hydrierten Kern tragen. Die Hydroxygruppe am aromatischen Kern kann frei oder verestert sein, der hydrierte Sechsring kann u.a. eine nicht cyclische disubstituierte Aminogruppe tragen. Als Substituenten am N-Atom dieser Aminogruppe werden erwähnt: Alkyl, Alkenyl, Hydroxyalkyl und Phenylalkyl, jedoch als einzige asymmetrisch disubstituierte Aminogruppe nur die N-Methyl-N-Benzylaminogruppe genannt und durch Beispiele belegt. Es wurde nun gefunden, dass bestimmte Tetrahydronaphthole, welche in der o.e. DOS nicht spezifisch vorgeschlagen oder beschrieben werden, wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich nämlich auf neue 2-Amino-5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthaline, welche am N-Atom der Aminogruppe zwei Alkylgruppen enthalten, wovon eine unsubstituiert ist und die andere mindestens eine funktionelle Gruppe trägt, sowie deren

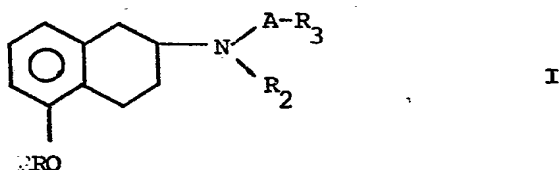
physiologisch hydrolysierbare Ester und die Säureadditionssalze dieser Verbindungen.

Diese Verbindungen können auch noch Substituenten in den weiteren Stellungen tragen, vorzugsweise befinden sich diese im aromatischen Ring.

Diese Verbindungen werden weiter im Text als die erfindungsgemässen Verbindungen bezeichnet.

Unter funktionelle Gruppe ist hier jede in der organischen Chemie übliche reaktive Gruppe zu verstehen, inklusive Halogenatome und ungesättigte C-C-Gruppen, jedoch exklusive aromatische Ringe. Hierbei ist noch zu bemerken, dass die funktionelle Gruppe direkt und nicht über einen aromatischen Ring an die Alkylgruppe gebunden sein soll.

Die Erfindung betrifft besonders die Verbindungen der Formel I



worin R für Wasserstoff oder eine  $R_1CO$ -Gruppe

$R_1CO$  für den unter physiologischen Bedingungen durch Hydrolyse abspaltbaren Acylrest einer Säure

$R_2$  für Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen

A für Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen

$R_3$  für Halogen, eine freie oder veresterte OH-Gruppe, SH,  $N_3$ , CN,  $COR_4$ ,  $NH-X-R_5$ , Y-Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, Y-Phenylalkyl mit 7 bis 10 C-Atomen, Y-Phenyl oder Alkenyl oder Alkynyl mit 2 bis 4 C-Atomen,

$R_4$  für Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen oder  $N \begin{matrix} R_6 \\ R_7 \end{matrix}$

$R_5$  für Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, gegebenenfalls durch Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen, Fluor, Chlor oder Brom mono- oder disubstituiertes Phenyl,  $NR_6R_7$  oder, falls X CO bedeutet,

zusätzlich auch für Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen

$R_6$  und  $R_7$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen

X für CO oder  $SO_2$  und

Y für O, S, SO oder  $SO_2$

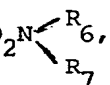
stehen sowie ihre Säureadditionssalze.

Die erfindungsgemässen Verbindungen können in Form von optischen Isomeren oder in Form von Racematen oder in besonderen Fällen, z.B. falls in Formel I Y für SO steht, auch in Form von Diastereoisomeren auftreten. Bevorzugt haben die Verbindungen die gleiche sterische Konfiguration wie die Verbindung des Beispiels 23.

A kann sowohl für eine unverzweigte als für eine verzweigte Alkylkette stehen. Vorzugsweise steht A für eine  $(CH_2)_p$ -Kette, worin p 1 bis 5 bevorzugt 2 bis 4 bedeutet. Besonders bevorzugt steht A für die  $(CH_2)_3$ -Gruppe

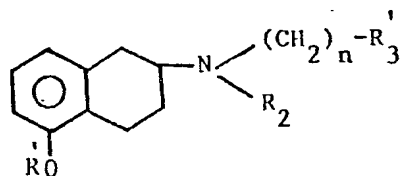
$R_1$  steht bevorzugt für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 19 C-Atomen, Phenylalkyl mit 7 bis 10 C-Atomen oder gegebenenfalls durch Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen, Fluor, Chlor oder Brom mono- oder disubstituiertes Phenyl

$R_2$  steht bevorzugt für die n-Propylgruppe

$R_3$  bedeutet vorzugsweise CN, S-Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,  $NHSO_2$  , OH oder F

Falls  $R_3$  eine veresterte OH-Gruppe darstellt, kann der Säurerest dieses Esters z.B. von einer Carbonsäure  $R_1COOH$  oder einer Carbaminsäure, welche am N-Atom durch Kohlenwasserstoffreste mit 1 bis 10 C-Atomen substituiert sein kann, abgeleitet sein.

Die Erfindung betrifft u.a. eine Gruppe Verbindungen der Formel Ia



Ia

worin  $R_1'$  für Wasserstoff oder eine  $R_1'CO$ -Gruppe

$R_2$  für Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,

$R_3$  für eine  $CN-$ ,  $COR_4-$ ,  $NH-X-N$   $\begin{smallmatrix} R_6 \\ R_7 \end{smallmatrix}$  -,

oder  $NHCOR_5'$ -Gruppe,

$R_1'$  für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 19 C-Atomen,

Phenylalkyl mit 7 bis 10 C-Atomen oder gegebenenfalls durch Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen, Fluor, Chlor oder Brom mono- oder disubstituiertes Phenyl,

$R_4$  für Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen oder  $N$   $\begin{smallmatrix} R_6 \\ R_7 \end{smallmatrix}$

$R_6$  und  $R_7$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,

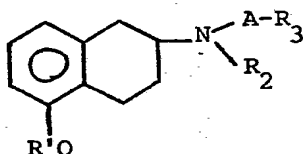
$R_5$  für Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen,

X für CO oder  $SO_2$

n für eine ganze Zahl von 2 bis 5

stehen, sowie ihre Säureadditionssalze

Die Erfindung betrifft auch eine Gruppe Verbindungen der Formel Ib



Ib

worin  $R_1'$  und  $R_2$  die für die Formel Ia angegebenen Bedeutungen haben

A für Alkylen mit 1 bis 5 -C-Atomen

$R_3$  für Halogen, eine freie oder veresterte OH-Gruppe, SH,  $N_3$ , CN,  $COR_4$ ,  $NH-X-R_5$ , Y-Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, Y-Phenylalkyl mit 7 bis 10 C-Atomen, Y-Phenyl, Alkenyl oder Alkynyl mit 2 bis 4 C-Atomen,

$R_4$  für Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen oder N  $\begin{matrix} \nearrow R_6 \\ \searrow R_7 \end{matrix}$

$R_5$  für Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, gegebenenfalls durch Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen, Fluor, Chlor oder Brom mono- oder disubstituiertes Phenyl,  $NR_6R_7$  oder, falls X CO bedeutet, zusätzlich auch für Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen

$R_6$  und  $R_7$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen

X für CO oder  $SO_2$  und

Y für O, S, SO oder  $SO_2$

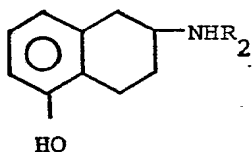
stehen sowie ihre Säureadditionssalze, mit der Massgabe, dass, falls A für  $(CH_2)_n$ , worin n 2 bis 5 bedeutet, steht,  $R_3$  nicht CN,  $COR_4$ ,  $NH-X-N \begin{matrix} \nearrow R_6 \\ \searrow R_7 \end{matrix}$  oder  $NHCOR_5$ , worin  $R_5$  Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen

bedeutet, stehen kann sowie ihre Säureadditionssalze.

Die erfindungsgemässen 2-Dialkylamino-1,2,3,4-tetrahydronaphthaline, mit freier OH-Gruppe in Stellung 5, oder ihre Säureadditionssalze, können z.B. hergestellt werden, indem man a) in 2-Monoalkylamino-5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthaline einen die funktionelle Gruppe enthaltenden Alkylrest einführt oder b) aus 2-Dialkylamino-5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalinen, welche auf einem der am N-Atom gebundenen Alkylreste mindestens eine funktionelle Gruppe tragen und worin die 5-OH-Gruppe durch eine Schutzgruppe geschützt ist, diese Schutzgruppe entfernt. Die in Stellung 5 veresterten erfindungsgemässen Verbindungen können durch Umsetzung der in Stellung 5 nicht veresterten Tetralinderivate mit einer unter physiologischen Bedingungen durch Hydrolyse abspaltbaren Säure oder einem reaktiven Derivat einer solchen Säure hergestellt werden (Verfahren c).

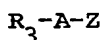
Spezifisch gelangt man

a) zu einer Verbindung der Formel I, worin der Rest R für Wasserstoff steht, und ihren Säureadditionssalzen, indem man in eine Verbindung der Formel II



II

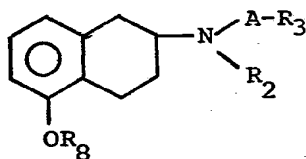
den Rest  $R_3$ -A einführt, z.B. mit einer Verbindung der Formel III



III

worin Z für einen unter den Reaktionsbedingungen als HZ abspaltbaren Rest steht,

- b) zu einer Verbindung der Formel I, worin der Rest R für Wasserstoff steht, und ihren Säureadditionssalzen, indem man in einer Verbindung der Formel IV



IV

worin  $R_8$  eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet, den Rest  $R_8$  abspaltet

- c) zu einer Verbindung der Formel I, worin der Rest R für die  $R_1$ CO-Gruppe steht, und ihren Säureadditionssalzen, indem an eine Verbindung der Formel I, worin R für Wasserstoff steht mit  $R_1$ COOH oder einem reaktionsfähigen Derivat dieser Carbonsäure acyliert

und die erhaltene Verbindung der Formel I gegebenenfalls in ihre Säureadditionssalze überführt.

Die als freie Basen vorliegenden erfindungsgemässen Verbindungen können auf an sich bekannte Weise in ihre Säureadditionssalze überführt werden und umgekehrt. So können die erfindungsgemässen Verbindungen z.B. mit anorganischen Säuren wie Chlorwasserstoffsäure oder mit organischen Säuren wie Malonsäure, Fumarsäure, Embonsäure, Naphthalin-1,5-disulfonsäure, Maleinsäure etc. Säureadditionssalze bilden.

Das Verfahren a) kann nach an sich für die Herstellung von tertiären Aminen bekannten Methoden durchgeführt werden. Vorzugsweise werden die Verbindungen der Formeln II und III in einem inerten Lösungsmittel, wie Dimethylformanid, erhitzt. Die Kondensation kann in Gegenwart einer Base, z.B. tert. Amin oder Alkalimetallcarbonat oder -hydrogencarbonat erfolgen. Der Rest Z steht vorzugsweise für Chlor, Brom, Jod, eine Alkylsulfonyloxy- oder Arylsulfonyloxygruppe.

Das Verfahren b) kann nach an sich für die Abspaltung einer Hydroxyschutzgruppe bekannten Methoden durchgeführt werden.

$R_8$  bedeutet vorzugsweise eine niedere Alkylgruppe, insbesondere die Methylgruppe, eine Aralkylgruppe, insbesondere die Benzylgruppe oder eine Acylgruppe, insbesondere die Acetylgruppe.

Zur Abspaltung einer Alkylgruppe verwendet man vorzugsweise eine Lewis-säure in einem inerten organischen Lösungsmittel, oder Alkalimetallalkylmercaptid in einem inerten polaren organischen Lösungsmittel. Zur Abspaltung einer Acylgruppe wird die Verbindung der Formel II vorzugsweise mit einer alkoholischen Halogenwasserstoffsäure erwärmt.

Das Verfahren c) kann in einer für die Acylierung von Phenolen bekannten Weise durchgeführt werden. Als reaktive Derivate der Carbonsäuren können beispielsweise Säurehalogenide oder Säureanhydride verwendet werden. Die Reaktion wird vorzugsweise in einem sauren Lösungsmittel, wie Trifluoressigsäure, oder in Gegenwart einer Base, z.B. Pyridin, durchgeführt.

Für die Herstellung von bestimmten Verbindungen, z.B. solche der Formel I, worin einer der Reste RO und  $R_3$  für eine freie und der andere Rest für eine veresterte OH-Gruppe steht, können eventuell selektive Reaktionsbedingungen gewählt oder vorübergehend Schutzgruppen eingeführt werden.

Alle erwähnten Reaktionen werden zweckmässigerweise bei Temperaturen zwischen ca. 20° bis 200° C durchgeführt.

Die erfindungsgemässen Verbindungen können in an sich bekannter Weise isoliert und gereinigt werden.



Die optisch aktiven erfindungsgemässen Verbindungen können z.B. ausgehend von optisch aktiven Ausgangsprodukten (hergestellt nach an sich für die Spaltung von Racematen üblichen Methoden) erhalten werden (z.B. analog zur Herstellung der Verbindung des Beispiels 23). Die Antipoden- bzw. Diastereomeren-Trennung kann auch mit den erfindungsgemässen Verbindungen durchgeführt werden.

Die Ausgangsverbindungen z.B. die Verbindungen der Formeln II und IV sind entweder bekannt oder können in an sich bekannter Weise oder analog zu den in den Beispielen beschriebenen Methoden hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel IV können z.B. analog zum Verfahren a) hergestellt werden oder durch Umwandlung eines Restes  $R_3$  in einer Verbindung der Formel IV in einen anderen Rest  $R_3$ , z.B. Ersatz eines Halogenatoms durch eine S-Alkylgruppe mit einem Alkylthiol oder Oxidation des S-Alkylrestes mittels Wasserstoffperoxid bzw. Natriumperjodat zur  $SO_2$ -Alkyl bzw. SO-Alkyl-gruppe.

Die erfindungsgemässen Verbindungen weisen interessante pharmakologische Eigenschaften auf und können daher als Pharmazeutika z.B. für therapeutische Zwecke verwendet werden. Insbesondere stimulieren sie die Dopamin-rezeptoren.

So zeigen sie am narkotisierten Hund eine Blutdrucksenkung und Steigerung der Durchblutung in der Arteria mesenterica, charakterisch für periphere Dopaminrezeptorenstimulation, in Dosen ab 0,1 bis 10 mg/kg i.v. Die erfindungsgemässen Verbindungen können daher zur Behandlung von Herz-Kreislaufkrankungen, insbesondere zur Behandlung des erhöhten Blutdrucks, und zur Behandlung von Nierenversagen und bei Herzinsuffizienz verwendet werden.

Weiter zeigen diese Verbindungen eine zentrale Dopamin-Rezeptoren-stimulierende Wirkung. Diese Wirkung kann an Ratten, bei denen durch eine 6-Hydroxydopamin-Injektion in die substantia nigra eine unilaterale Verletzung der nigro-neostriatalen Dopaminbahn erzeugt wurde, mit Dosen zwischen etwa 0,3 bis 5 mg/kg i.p. festgestellt werden [Methode nach U. Ungerstedt, Acta physiol.scand. Suppl. 367, 69-93 (1973)]. Nach Verab-

reichung des Wirkstoffes war eine deutliche Aktivierung dadurch erkennbar, dass die Ratten in Richtung der nicht denervierten Seite rotierten. Die zentralen dopaminergen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurden im Apomorphin-stereotypie-Test an der Ratte (siehe belgisches Patent Nr. 831.488) nach Verabreichung von 30 mg/kg i.p. bestätigt.

Die neuen Substanzen können aufgrund ihrer dopaminergen Eigenschaften zur Behandlung von Parkinsonismus Anwendung finden.

Ferner besitzen die erfindungsgemässen Verbindungen eine Prolaktinsekretions-hemmende Wirkung. Diese Wirkung konnte an der männlichen Ratte in Dosen ab 0,1 bis 10 mg/kg s.c. durch Analyse der Serumprolaktinkonzentration mittels RIA-Methodik nachgewiesen werden. Die Blutentnahme erfolgte durch Dekapitation. Die Verbindungen können daher auch als Prolaktinsekretionshemmer verwendet werden.

Für alle oben genannten Anwendungen ist eine täglich zu verabreichende Menge zwischen 2 und 1000 mg angezeigt. Diese Dosis kann auch in kleineren Dosen 2-4 mal täglich oder in Retardform verabreicht werden. Eine Einheitsdosis kann zwischen 0,5 und 500mg des Wirkstoffes zusammen mit geeigneten pharmazeutisch indifferenten Hilfsstoffen enthalten.

Die Verbindungen können auch in Form ihrer pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalze eingesetzt werden. Diese zeigen eine ähnliche Aktivität wie die freien Basen.

Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Präparate, die eine erfindungsgemässe Verbindung als freie Base oder als pharmazeutisch geeignetes Säureadditionssalz enthalten. Diese pharmazeutischen Präparate, beispielsweise eine Lösung oder eine Tablette, können nach bekannten Methoden, unter Verwendung der üblichen Hilfs- und Trägerstoffe, hergestellt werden.

In den nachfolgenden Beispielen erfolgen alle Temperaturangaben in Celsiusgraden und sind unkorrigiert. Bei den angegebenen NMR-Spektren steht S für Singlet, M für Multiplet und T für Triplet. Propyl steht immer für n-Propyl.

Das Beispiel 23 betrifft die bevorzugte Verbindung.

Beispiel 1

2-[N-(4-Cyanobutyl)-N-propylamino]-1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxy  
naphthalin (Verfahren a)

---

4 g 2-n-Propylamino-1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxynaphthalin werden in 100 ml Dimethylformamid gelöst und 3,8 ml N-Aethyl-N,N-diisopropylamin gefolgt von 2,5 g 5-Bromvaleriansäurenitril zugefügt. Die Lösung wird während 2 Tagen bei 60° gerührt und anschliessend das Lösungsmittel am Hochvakuum entfernt. Den Rückstand extrahiert man mit aq. ln-Natriumbikarbonat-Lösung/Methylenchlorid, die dabei erhaltene organische Phase wird getrocknet (Natriumsulfat), eingeengt und der so erhaltene Rückstand am Kieselgel mit Methylenchlorid (10%ig gesättigt mit Ammoniak)/Methanol = 95 / 5 chromatographiert. Man erhält das Produkt als amorphen Festkörper, der ins kristalline Hydrochlorid überführt wird (Smp. = 156-58° / Methanol-Aether).

B e i s p i e l 2

1,2,3,4-Tetrahydro-5-hydroxy-2-[N-(3-methylthiopropyl)-N-propylamino]  
naphthalin (Verfahren b)

---

1,0 g Natriumhydrid in 40 ml Dimethylformamid wird bei 0° mit 3,3 ml Aethylmercaptan versetzt. Darauf werden 4,5 g 1,2,3,4-Tetrahydro-5-methoxy-2-[N-(3-methylthiopropyl)-N-propylamino]naphthalin in 30 ml Dimethylformamid zugegeben. Dieses Reaktionsgemisch wird 20 Stunden bei 120° gerührt, anschliessend abgekühlt, eingedampft und zwischen Aether und 2N Salzsäure verteilt. Die wässrige Phase wird auf pH 11 bei 5° gestellt und mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Trocknen, Abfiltrieren und Eindampfen der organischen Phase erhält man die rohe Titelverbindung, die in das Hydrogenfumarat in Isopropanol/Pentan umgewandelt wird. Smp.: Sintern ab 70° (aus Aethanol/Aether).

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

a) 1,2,3,4-Tetrahydro-2-[N-(3-hydroxypropyl)-N-propylamino]-5-methoxy-naphthalin

185,4 g 1,2,3,4-Tetrahydro-5-methoxy-2-(propylamino)naphthalin, 236,2 g 3-Jodpropanol, 350,3 g Pottasche und 2 Liter Aceton werden 20 Stunden am Rückfluss gerührt. Man fügt noch 35,8 g 3-Jodpropanol dazu und erwärmt noch 8 Stunden am Rückfluss. Nach Abfiltrieren und Eindampfen wird der Rückstand zwischen 1N Natriumthiosulfat und Methylenchlorid verteilt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Die so erhaltene rohe Titelverbindung wird in das Naphthalin-1,5-disulfonat übergeführt. Smp.: 99-101° (Zers.).

b) 2-[N-(3-Chloropropyl)-N-propylamino]-1,2,3,4-tetrahydro-5-methoxynaphthalin

Zu 190 g 1,2,3,4-Tetrahydro-2-[N-(3-hydroxypropyl)-N-propylamino]-5-methoxynaphthalin (Base) in 1,5 Liter Chloroform werden 185,8 g Thionylchlorid zugetropft. Das sich aufgewärmte Reaktionsgemisch wird noch 1 Stunde am Rückfluss erhitzt. Nach Eindampfen wird es zwischen Methylenchlorid und 2N Natronlauge verteilt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Die so erhaltene rohe Titelverbindung wird in das Naphthalin-1,5-disulfonat übergeführt. Smp.: 239-242° (Zers.).

c) 1,2,3,4-Tetrahydro-5-methoxy-2-[N-(3-methylthiopropyl)-N-propylamino]naphthalin

2,35 g Natrium werden mit 50 ml abs. Aethanol versetzt. Sobald das Natrium sich aufgelöst hat, werden 4,8 g Methylmercaptan in 60 ml Aethanol zugetropft, und es wird auf 45° erwärmt. Bei dieser Temperatur wird dann eine Lösung von 19,7 g 2-[N-(3-Chloropropyl)-N-propylamino]-1,2,3,4-tetrahydro-5-methoxynaphthalin in 120 ml abs. Aethanol zugetropft. Es wird anschliessend 1 Stunde bei 50° gerührt, dann eingedampft. Der Rückstand wird zwischen Aether und Wasser verteilt. Die Aetherphase wird über Pottasche getrocknet, filtriert und eingedampft. Die als öli-ger Rückstand erhaltene Titelverbindung wird direkt weiterverarbeitet.

Analog zu den Beispielen 1 und 2 wurden aus den entsprechenden Ausgangs-  
verbindungen auch folgende Verbindungen der Formel I [R = H und A = (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>]  
hergestellt:

Beispiel	R <sub>2</sub>	n	R <sub>3</sub>	Salzform	Smp.
3	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	<sup>6)</sup> 3	CN	HCl	194-97°
4	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2	NHSO <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	HCl	220°
5	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	CN	HCl	237-39°
6	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	COOCH <sub>3</sub>	HCl	160-63°
7	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2	CN	HCl	203°
8	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	CONHCH <sub>3</sub>	HCl	179-82°
9	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3	OCH <sub>3</sub>	(Base)	127-128,5°
10	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3	OH	(Base)	129-130,5°
11	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3	F	HCl	171-174°
12	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3	CH=CH <sub>2</sub>	HCl	148-151°
13	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3	N <sub>3</sub>	HCl	126-128°
14	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	HCl	196-200°
15	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3	SOCH <sub>3</sub>	(Base)	0el <sup>1)</sup>
16	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3	Cl	Naphthalin-1,5- <sup>7)</sup> disulfonat	218-220°
17	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3	OOCNH <sub>2</sub>	Naphthalin-1,5- <sup>7)</sup> disulfonat	156-161°
18	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3	OOCCH <sub>3</sub>	(Base)	0el <sup>2)</sup>
19	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3	NHCOOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	HCl	123° (Zersetzung)
20	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3	COOCH <sub>3</sub>	HCl	159-161°
21	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3	NHCON(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	Hydrogenpamoat	150° (Zersetzung)
22	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3	CN	HCl	187-188° <sup>3)</sup>
23	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3	CN	HCl	187-188° <sup>4)</sup>
24	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3	NHCONHC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	(Base)	Schaum <sup>5)</sup>
25	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3	NHSO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Fumarat	203-205° (Zers.)
26	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3	NHSO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl	161-163° (Zers.)
27	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3	CONHCH <sub>3</sub>	Naphthalin-1,5- <sup>7)</sup> disulfonat	226-229°
28	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3	NHCONH <sub>2</sub>	Hydrogenfumarat	80° (Zers.)

Beispiel	$R_2$	n	$R_3$	Salzform	Smp.
29	$C_3H_7$	3	$NHCOCH_3$	Naphthalin-1,5-disulfonat	148-158° <sup>7)</sup>
30	$CH_3$	3	CN	Naphthalin-1,5-disulfonat	230-232° <sup>7)</sup>
31	$C_3H_7$	3	S $CH_3$	Hydrogenfumarat	70° (Zers.) <sup>8)</sup>
32	$C_3H_7$	3	S $CH_3$	Hydrogenfumarat	70° (Zers.) <sup>9)</sup>

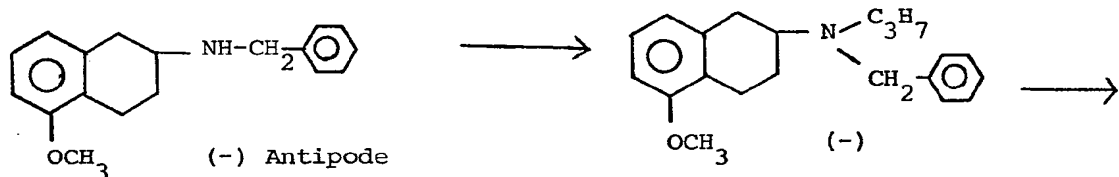
1) NMR ( $CDCl_3$ )  $SOCH_3$ : 2,59  $\delta$ (S) -  $CH_2-CH_3$ : 0,88  $\delta$ (T)

2) NMR ( $CDCl_3$ )  $CH_2OOCCH_3$ : 4,13  $\delta$ (T) -  $OOC-CH_3$ : 2,03  $\delta$ (S)

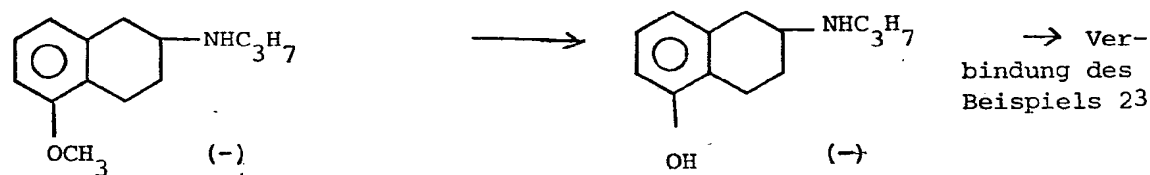
3) (+)-Antipode der Verbindung des Beispiels 3  $[\alpha]_D^{20} = +63^\circ$  c = 1 (Hydrochlorid in Methanol)

4) (-)-Antipode der Verbindung des Beispiels 3  $[\alpha]_D^{20} = -63^\circ$  c = 1 (Hydrochlorid in Methanol)

Diese Verbindung kann z.B. wie folgt hergestellt werden:



(bekannt aus J. Med.Chem. 19, 547, (1976))



5) NMR ( $CDCl_3$ ) 3 arom. H: 6,5-7,0  $\delta$ (M), 2NH: 5,3-6,5  $\delta$ (breit)

9 tert. Bu-H: 1,38  $\delta$ (S),  $CH_2-CH_3$ : 0,88  $\delta$ (T)

6) In dieser Tabelle steht  $C_3H_7$  immer für  $n-C_3H_7$

7) Diese Salze sind aus 2 Mol Base und 1 Mol Naphthalin-1,5-disulfonsäure zusammengestellt

8) (+) Antipode der Verbindung des Beispiels 2  $[\alpha]_D^{20} : + 48,6^\circ$   
(c = 1, Hydrogenfumarat in Methanol)

9) (-) Antipode der Verbindung des Beispiels 2  $[\alpha]_D^{20} : - 48,6^\circ$   
(c = 1, Hydrogenfumarat in Methanol)

### Beispiel 33

2-[N-Aethyl-N-(3-methoxycarbonylpropyl)amino]-1,2,3,4-tetrahydro-5-acetoxynaphthalin (Verfahren c)

1,7 g 2-[N-Aethyl-N-(3-methoxycarbonylpropyl)amino]-1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxynaphthalin werden in 15 ml Trifluoressigsäure gelöst und die Lösung unter Rühren bei Zimmertemperatur tropfenweise mit 1,5 ml Acetylbromid versetzt. Dünnschichtchromatographische Kontrolle nach 1,5 h Rühren zeigt einen praktisch vollständigen Umsatz. Die Lösung wird zur Trockene eingedampft, der Rückstand am Hochvakuum getrocknet und anschliessend mit 1 n Natriumkarbonat-Lösung / Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet, eingeengt, in wenig Aceton aufgenommen und mit 1 Äquivalent einer gesättigten Lösung von Fumarsäure in Aceton versetzt. Das Hydrogenfumarat der Titelverbindung wird aus der eingeengten Acetonlösung, nach sorgfältiger Trocknung am Hochvakuum als amorpher Schaum isoliert.

Analog zu Beispiel 33 wurde auch folgende Verbindung der Formel I hergestellt:

Beispiel 34:  $R = CH_3CO$   $R_2 = n-C_3H_7$   $A = (CH_2)_3$   
 $R_3 = CN$

Smp. des Hydrogenmalonats: 128-129°

0026848

Case 100-5252

~ 15 ~

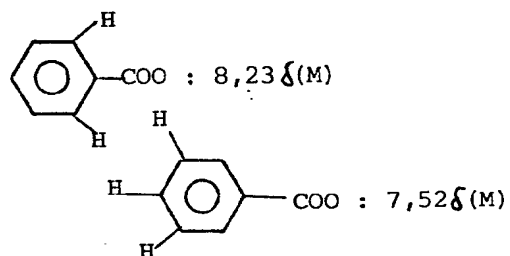
Beispiel 35:  $R = C_6H_5-CO$      $R_2 = n-C_3H_7$      $A = (CH_2)_3$

$R_3 = CN$

Oel ~ NMR ( $CDCl_3$ ):

$CH_2CN$ : 2,40  $\delta$ (T)

$C-CH_3$ : 0,90  $\delta$ (T)

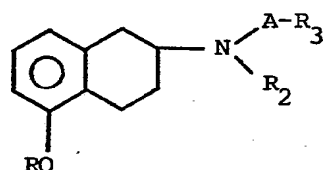




# P a t e n t a n s p r ü c h e

1. 2-Amino-5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthaline, welche am N-Atom der Aminogruppe zwei Alkylgruppen enthalten, wovon eine unsubstituiert ist und die andere mindestens eine funktionelle Gruppe trägt, sowie deren physiologisch hydrolysierbare Ester und die Säureadditionssalze dieser Verbindungen.

2. Verbindungen gemäss Anspruch 1 der Formel I



I

worin R für Wasserstoff oder eine  $R_1CO$ -Gruppe

$R_1CO$  für den unter physiologischen Bedingungen durch Hydrolyse abspaltbaren Acylrest einer Säure

$R_2$  für Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen

A für Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen

$R_3$  für Halogen, eine freie oder veresterte OH-Gruppe, SH,  $N_3$ , CN,  $COR_4$ ,  $NH-X-R_5$ , Y-Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, Y-Phenylalkyl mit 7 bis 10 C-Atomen, Y-Phenyl oder Alkenyl oder Alkynyl mit 2 bis 4 C-Atomen

$R_4$  für Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen oder N  $\begin{matrix} R_6 \\ R_7 \end{matrix}$

für  $R_5$  Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, gegebenenfalls durch Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen, Fluor, Chlor oder Brom mono- oder disubstituiertes Phenyl,  $NR_6R_7$  oder, falls X CO

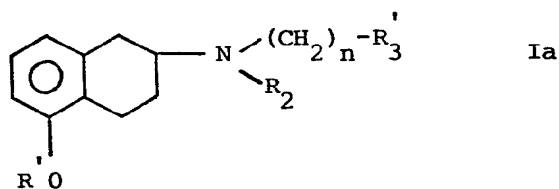
bedeutet, zusätzlich auch für Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen  
 $R_6$  und  $R_7$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Alkyl mit  
 1 bis 4 C-Atomen

X für CO oder  $SO_2$  und

Y für O, S, SO oder  $SO_2$

stehen sowie ihre Säureadditionssalze.

### 3. Verbindungen gemäss Anspruch 1 der Formel Ia



worin  $R_1$  für Wasserstoff oder eine  $R_1CO$ -Gruppe

$R_2$  für Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,

$R_3$  für eine  $CN-$ ,  $COR_4-$ ,  $NH-X-N$   $\begin{matrix} R_6 \\ R_7 \end{matrix}$ -,  
 oder  $NHCOR_5$ -Gruppe

$R_1$  für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 19 C-Atomen,  
 Phenylalkyl mit 7 bis 10 C-Atomen oder gegebenenfalls durch  
 Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen,  
 Fluor, Chlor oder Brom mono- oder disubstituiertes Phenyl,

$R_4$  für Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen oder  $N$   $\begin{matrix} R_6 \\ R_7 \end{matrix}$

$R_6$  und  $R_7$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Alkyl  
 mit 1 bis 4 C-Atomen,

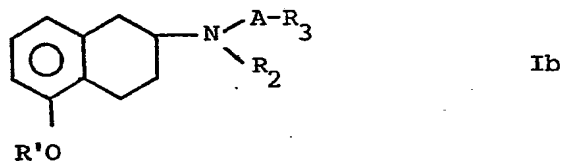
$R_5$  für Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen,

X für CO oder  $SO_2$

n für eine ganze Zahl von 2 bis 5

stehen, sowie ihre Säureadditionssalze.

## 4. Verbindungen gemäss Anspruch I der Formel Ib



worin  $R_1$  und  $R_2$  die für die Formel Ia angegebenen Bedeutungen haben

A für Alkylen mit 1 bis 5 C-Atomen

$R_3$  für Halogen, eine freie oder veresterte OH-Gruppe, SH,  $N_3$ , CN,  $COR_4$ ,  $NH-X-R_5$ , Y-Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, Y-Phenylalkyl mit 7 bis 10 C-Atomen, Y-Phenyl, Alkenyl oder Alkynyl mit 2 bis 4 C-Atomen

$R_4$  für Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen oder  $N \begin{smallmatrix} R_6 \\ R_7 \end{smallmatrix}$

für  $R_5$  Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, gegebenenfalls durch Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen, Fluor, Chlor oder Brom mono- oder disubstituiertes Phenyl,  $NR_6R_7$  oder, falls X CO bedeutet, zusätzlich auch für Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen

$R_6$  und  $R_7$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen

X für CO oder  $SO_2$  und

Y für O, S, SO oder  $SO_2$

stehen sowie ihre Säureadditionssalze, mit der Massgabe, dass, falls A für  $(CH_2)_n$ , worin n 2 bis 5 bedeutet, steht,  $R_3$  nicht CN,  $COR_4$ ,  $NH-X-N \begin{smallmatrix} R_6 \\ R_7 \end{smallmatrix}$  oder  $NHCOR_5$ , worin  $R_5$  Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen bedeutet, stehen kann sowie ihre Säureadditionssalze.

5. Die Verbindungen

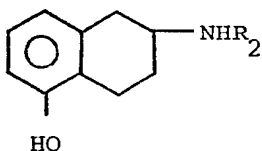
- a) 2-[N-(3-Cyanopropyl)-N-propylamino]-1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxynaphthalin [(-)Antipode] und seine Säureadditionssalze
- b) 1,2,3,4-Tetrahydro-5-hydroxy-2-[N-(3-methylthiopropyl)-N-propylamino]naphthalin und seine Säureadditionssalze
- gemäss Anspruch 1

6. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäss Anspruch 1 und ihrer Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, dass man zur Herstellung von solchen Verbindungen, worin die OH-Gruppe in Stellung 5 nicht verestert ist

- a) in 2-Monoalkylamino-5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthaline einen die funktionelle Gruppe enthaltenden Alkylrest einführt oder
- b) aus 2-Dialkylamino-5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalinen, welche auf einem der am N-Atom gebundenen Alkylreste mindestens eine funktionelle Gruppe tragen und worin die 5-OH-Gruppen durch eine Schutzgruppe geschützt ist, diese Schutzgruppe entfernt, oder zur Herstellung von in Stellung 5 veresterten Verbindungen
- c) in Stellung 5 nicht veresterten Tetralinderivate mit einer unter physiologischen Bedingungen durch Hydrolyse abspaltbaren Säure oder einem reaktiven Derivat einer solchen Säure umsetzt und gegebenenfalls die erhaltenen Verbindungen in ihre Säureadditionssalze überführt.

7. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I gemäss Anspruch 2 und ihrer Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, dass man

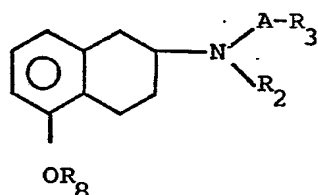
- a) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin der Rest R für Wasserstoff steht, und ihrer Säureadditionssalze, in eine Verbindung der Formel II



II

den Rest  $R_3$ -A einführt,

- b) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin der Rest R für Wasserstoff steht, und ihrer Säureadditionssalze, in einer Verbindung der Formel IV



IV

worin  $R_8$  eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet, den Rest  $R_8$  abspaltet

- c) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin der Rest R für die  $R_1CO$ -Gruppe steht, und ihrer Säureadditionssalze, eine Verbindung der Formel I, worin R für Wasserstoff steht mit  $R_1COOH$  oder einem reaktionsfähigen Derivat dieser Carbonsäure acyliert

und die erhaltene Verbindung der Formel I gegebenenfalls in ihre Säureadditionssalze überführt.

8. Pharmazeutische Präparate enthaltend mindestens eine Verbindung gemäss einer der Ansprüche 1 bis 5 in freier Form oder als pharmazeutisch geeignetes Säureadditionssalz.
9. Eine Verbindung gemäss einer der Ansprüche 1 bis 5 zur Verwendung als Pharmazeutikum.
10. Eine Verbindung gemäss einer der Ansprüche 1 bis 5 zur Verwendung als Prolaktinsekretionshemmer, bei der Behandlung von Herz-Kreislaufkrankungen oder bei Parkinsonismus.



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0026848  
Nummer der Anmeldung

EP 80 10 5275.4

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. <sup>3</sup> )
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
D	DE - A - 2 333 847 (E.R. SQUIBB & SONS) * Ansprüche 1 bis 16 * --	1-4	C 07 C 91/30 C 07 C 93/26 C 07 C 101/18 C 07 C 103/50 C 07 C 117/00 C 07 C 121/43 C 07 C 125/065 C 07 C 127/15 C 07 C 143/833 C 07 C 147/02 C 07 C 149/24 C 07 C 125/04
A	DE - A1 - 2 623 417 (AMERICAN CYANAMID) * Anspruch 1 * --	1	
	DE - A1 - 2 803 582 (SANDOZ) * Ansprüche 1 bis 3 * --	1-4,9	
A	US - A - 3 991 207 (R. SARGES et al.) * Anspruch 1 * --  ./..	1,9	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. <sup>3</sup> )  A 61 K 31/13 A 61 K 31/16 A 61 K 31/17 A 61 K 31/18 A 61 K 31/195 A 61 K 31/24 A 61 K 31/275 C 07 C 91/30 C 07 C 93/26 C 07 C 101/18 C 07 C 103/50 C 07 C 117/00 C 07 C 121/43
			KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: kollidierende Anmeldung D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument
X	Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.		
Recherchenort Berlin		Abschlußdatum der Recherche 16-01-1981	Prüfer KNAACK